Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Histologische Veränderungen am Nervus alveolaris mandibularis der Ratte durch AH 26, Amalgam, Asphaline A, Calxyl, Cresytin W.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRICH DOBLER
aus Stuttgart

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0041

Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Histologische Veränderungen am Nervus alveolaris mandibularis der Ratte durch AH 26, Amalgam, Asphaline A, Calxyl, Cresytin W.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRICH DOBLER
aus Stuttgart

1983

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. R. Schmelzle
2. Berichterstatter:	Professor Dr. U. Schmidt

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

W i d m u n g

Meinen Eltern, Rosemarie Dobler und
Dr. Wilhelm Dobler, in Liebe und
Dankbarkeit gewidmet.

Dank:

Allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, sei an dieser Stelle herzlich gedankt.
Ganz besonders gilt dieser Dank:
Herrn Professor Dr.Dr.R.Schmelzle, der mir nicht nur das Thema überließ, sondern auch mit Interesse und stets freundlicher Hilfsbereitschaft den Gang meiner Arbeit begleitete.
Herrn Professor Dr.U.Schmidt und Herrn Professor Dr.W. Schlote für die überaus hilfreiche Unterstützung bei der Auswertung der histologischen Präparate.
Herrn Professor Dr.W.Schlote darüberhinaus für die großzügige Überlassung der Räumlichkeiten und Apparate seines Institutes.
Den Herren Stephan Dinkelacker und Manfred Moser für die gute Zusammenarbeit im praktischen Teil der Arbeit.
Der MTA Heidi Munz für ihr Mitwirken bei der Präparatherstellung.
Den Photographinnen Retig und Beeth für die photographische Dokumentation, sowie
Frau Ruth Wamsat für das sorgfältige Tippen der Arbeit.

Inhalt:

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	3
2. Materialien und Methode	4
2.1. Verwendete Wurzelkanalfüllmaterialien ..	4
2.2. Versuchstiere	4
2.3. Versuchsdauer und Anzahl der Versuche ..	4
2.4. Operation	4
2.4.1. Arbeitsplatz und Instrumentarium	4
2.4.2. Narkose	5
2.4.3. Operationsvorbereitungen	5
2.4.4. Operatives Vorgehen	5
2.5. Gewinnung der Nervenpräparate	6
2.5.1. Töten der Tiere	6
2.5.2. Präparation des Unterkiefers	7
2.5.3. Einbettung in Araldit und Semidünnschnitte	8
2.6. Auswertung	9
2.7. Abbildungen zu Kapitel 2	10
3. Ergebnis	16
3.1. Postoperativer Verlauf	16
3.2. Makroskopische Beschreibung des Knochen	16
3.3. Histologische Auswertung der gewonnenen Nervenpräparate	16
3.3.1. Allgemeine Vorbemerkung	16
3.3.2. AH 26	18
3.3.3. Asphaline A	23
3.3.4. Calxyl	28
3.3.5. Cresytin W	35
3.3.6. Amalgam	40
3.4. Schaubild Nr. 1	45
3.5. Schaubild Nr. 2	46

Seite

4.1. Diskussion 47
4.2. Das Versuchstier 47
4.3. Operationstechnik 48
4.4. Versuchsdauer 49
4.5. Präparatentnahme 49
4.6. Diskussion der Ergebnisse 50
5. Zusammenfassung 57
Literatur 58
Anhang I: Zusammensetzung der untersuchten Wurzelkanalfüllmaterialien nach Herstellerangaben
Anhang II: Rezept der Einbettung

1. Einleitung und Problemstellung

Die in der Zahnheilkunde bei der Wurzelkanalbehandlung und Wurzelkanalfüllung verwendeten Materialien müssen nicht nur physikalischen und chemischen Anforderungen genügen, sondern auch gewebeverträglich sein. Nachdem sich verschiedene Autoren in den letzten Jahren mit der Toxizität gebräuchlicher Materialien auf Zellkulturen, Binde- und Knochengewebe beschäftigt haben (1, 2, 4, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 20, 21, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34), stellte sich nun die Frage nach der Neurotoxizität der verwendeten Substanzen.

Seit 1944 wurde in der Literatur immer wieder über Patienten berichtet, bei denen nach einer zahnärztlichen Wurzelbehandlung Nervenirritationen im Bereich des Nervus alveolaris inferior mit teilweisen und auch vollständigen Funktionsausfällen auftraten (5, 6, 12, 18, 25, 26. Schmelzle, R. persönliche Mitteilung, Tübingen 1981).
Diese klinisch gemachten Beobachtungen warfen die Frage nach der Ursache für die eingetretene Nervschädigung nach einer Wurzelbehandlung auf. Folgende Faktoren kämen hierbei ursächlich in Frage:

- eine mechanische Schädigung durch das Aufbereitungsinstrument,
- eine primäre Druckschädigung durch das Material selbst,
- eine Kompression des Nerven durch ein reizbedingtes Ödem,
- eine Infektion,
- die direkte, toxische Wirkung der verwendeten Substanz,
- oder aber das Zusammenwirken mehrerer Faktoren.

Da bisher noch keine Arbeiten über die Neurotoxizität von Wurzelkanalfüllmaterialien vorlagen, führten wir zur weiteren Klärung dieser Problematik eine tierexperimentielle Studie über die Verträglichkeit von Wurzelkanalfüllmaterialien am peripheren Nerven durch.

2. Materialien und Methode

2.1. Verwendete Wurzelkanalfüllmaterialien

Im Rahmen einer Untersuchung von 15 Wurzelkanalfüllmaterialien, die im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Tübingen Verwendung finden, werden in dieser Arbeit folgende fünf Präparate untersucht:

a) AH 26
b) Asphaline A
c) Calxyl
d) Cresytin W
e) Amalgam [1)]

2.2. Versuchstiere

Es wurden weibliche Ratten der Rasse Sprague-Dawley in der Gewichtsklasse 180 bis 200 g verwendet, die in Einzelkäfigen gehalten und mit spezieller Ratten-Trockennahrung gefüttert wurden.

2.3. Versuchsdauer und Anzahl der Versuche

Die genannten Wurzelkanalfüllmaterialien wurden jeweils sieben Tieren appliziert. Die Liegedauer betrug 3 Stunden, 3 Tage, 7 Tage, 14 Tage und 61 Tage. Für die Liegedauer von 7 Tagen und 61 Tagen wurden jeweils zwei Tiere operiert.

2.4. Operation

2.4.1. Arbeitsplatz und Instrumentarium

Es stand ein mikrochirurgischer Arbeitsplatz mit einem Operationsmikroskop vom Typ Op-Mi 1 (Fa. Zeiss, Oberkochen) und einem aus Teilen des zahnärztlichen Instrumentariums zusammengestellten Operationsbesteck zur Verfügung (Abb. 1). Als Nahtmaterial wurde Vicryl^{R} 5-0 atraumatisch (Fa.Ethicon) sowohl für die Muskel- als auch für die Hautnaht verwendet.

---

1) Zusammensetzung und Hersteller der untersuchten Materialien im Anhang

2.4.2. Narkose

Verwendet wurde ein Gemisch aus Nembutal^{R} (Pentobarbital) und isotoner Kochsalzlösung im Verhältnis 1:1, wovon 0,2 ml pro 100 g Körpergewicht intraperitoneal injiziert wurden.

2.4.3. Operationsvorbereitungen

Es wurde unter Einhaltung aseptischer Kautelen operiert. Nach der sterilen Abdeckung des Operationstisches wurde das Tier, dessen rechte Kopfseite rasiert war, auf die linke Seite gelagert und auf der Unterlage fixiert. Die Abdeckung erfolgte mit steriler Papierfolie, so daß nur der Kopf freilag. Das Operationsgebiet wurde mit Betaisodona^{R}-Lösung desinfiziert. Wegen der starken Ausleuchtung des Operationsgebietes wurde das Auge des Tieres auf der Operationsseite zum Schutz der Cornea mit einem Tupfer abgedeckt.

2.4.4. Operatives Vorgehen

Zunächst wurde ein vertikaler Hautschnitt über dem M. masseter angelegt, der von der Mitte zwischen Ohr und Auge bis an den Rand der Mandibula genau zwischen Angulus mandibulae und den Nagezähnen reichte. Danach wurde die Haut bis auf die Faszie des M. masseter durchtrennt, über welchen zwei Äste des N. facialis horizontal verlaufen (Abb. 2). Zwischen diesen erfolgte die Durchtrennung des M. masseter auf einer Länge von ca. 1 cm horizontal in Faserrichtung bis auf den Knochen. Mit einem kleinen Raspatorium wurde nun der Muskel zusammen mit dem Periost vom Knochen vorsichtig nach oben und unten abgeschoben. Nach sorgfältiger Blutstillung und Einsetzen eines stumpfen Wundhakens nach Langenbeck traf man auf einen Höcker im Unterkieferknochen, durch den die Keimanlage des Nagezahns rötlich durchschimmerte. Oberhalb des Höckers sah man den N. mandibularis durch den Knochen als weißliches Band durchscheinen (Abb. 3).

Ca. 2 mm distal dieser Keimanlage befand sich die günstigste Stelle zur Eröffnung des Mandibularkanals, da der Nerv hier nur von einer sehr dünnen Knochenschicht bedeckt war. Unter Zuhilfenahme des Operationsmikroskopes wurde der Knochen über dem Nerv auf einer Länge von ein bis zwei Millimeter mit einem Skaler (Zahnsteinentfernungsinstrument) durch vorsichtiges Abkratzen so lange ausgedünnt, bis nur noch eine seidenpapierdünne Knochenschicht stehen blieb. Diese wurde am Rand des Kanals in Kanalrichtung eingeritzt und mit einem zahnärztlichen Spatel abgehoben, ohne daß der direkt darunter verlaufende Nerv tangiert oder gar beschädigt wurde.
Auf diese Weise wurde ein ca. 1 x 2 mm großes Fenster zum Canalis mandibularis hergestellt (Abb. 4).
Nach sorgfältigem und vorsichtigem Austupfen des Operationsgebietes wurde eine glasstecknadelkopfgroße Menge des Materials mit dem zahnärztlichen Spatel in das Fenster eingebracht, so daß es völlig verschlossen war und das Material Kontakt mit dem Nerven hatte (Abb. 5).
Nach Antrocknung des Materials wurden die Muskelränder sorgfältig über dem Knochen adaptiert und der Muskel mit zwei bis drei Nähten geschlossen. Danach wurde die Haut mit Einzelknopfnähten verschlossen und mit Nobecutan^{R}-Sprühverband versorgt (Abb. 6).
Postoperativ wurden die Tiere noch bis zum Abklingen der Narkose überwacht.

2.5. Gewinnung der Nervenpräparate

2.5.1. Töten der Tiere

Nach der jeweiligen Liegedauer wurden die Tiere ad exitum gebracht. Über einem Katheter wurde 4%iges Paraformaldehyd in die operativ freigelegte rechte Arteria carotis communis zur intravitalen Fixation des Nerven infundiert.
Dazu wurden die narkotisierten Tiere auf den Rücken gelagert und auf der Unterlage fixiert. Anschließend wurde die Haut des Halses längs vom Angulus mandibulae bis zur oberen

Thoraxapertur rechts paramedian durchtrennt. Nach Aufsuchen der Vena jugularis interna erfolgte eine Umschlingung der Vene mit einem Haltefaden (Abb. 7). Dann wurde unterhalb der Schilddrüse die Halsmuskulatur medial des M. sterno-kleidomastoideus stumpf durchpräpariert. Auf diese Weise konnte die Trachea dargestellt werden, neben der die A. carotis communis verläuft. Dieses Gefäß hat bei unseren Versuchstieren einen Durchmesser von 0,5 - 0,8 mm.
Man unterfuhr die Arterie mit einer kleinen gebogenen Klemme und befreite sich vorsichtig von dem sie begleitenden Nervus vagus und der Bindegewebsscheide. Die Arterie wurde möglichst weit herzwärts mit einer kleinen Péan'schen Klemme abgeklemmt und cranial mit einem Haltefaden angeschlungen (Abb. 8). Unter mikroskopischer Sicht erfolgte nun die Eröffnung der Arterie durch einen kleinen Schnitt mit einer geraden spitzen Schere zwischen Klemme und Faden. In die so eröffnete Arterie wurde ein zuvor leicht angespitzter Kindervenenkatheter (Ø 0,5 x 1 mm) eingeführt (Abb. 9) und mit einem Faden fixiert.
Nach Durchtrennung der Vena jugularis interna wurden ca. 20 ml 4%iges Paraformaldehyd langsam über den Katheter infundiert. Es kam zum Exitus der Tiere. Es trat eine Kieferklemme auf, aus der Vena Jugularis floss klares Paraformaldehyd. Haut und Mundschleimhaut wurden blass. Anschließend wurden die Tiere dekapitiert.

2.5.2. Präparation des Unterkiefers

Nach Entfernung der Haut über dem M. masseter, wurde zunächst der Austrittspunkt des Nerven aus dem Foramen mentale aufgesucht und der Nerv dort scharf durchtrennt. In gleicher Weise verfuhr man mit dem proximalen Anteil, der nach vorsichtiger Freipräparation seines Eintrittspunktes am Foramen mandibulare ebenfalls scharf durchtrennt wurde. Anschließend wurde die rechte Unterkieferhälfte von allen Muskeln und Weichteilen befreit und nach Durchtrennung der vorderen

Syndesmose aus dem Kopf der Ratte herausgelöst. In mit 4%igem gepuffertem Paraformaldehyd gefüllten Zentrifugengläsern erfolgte dann die weitere Fixierung und Lagerung (Abb. 10).

2.5.3. Einbettung in Araldit und Semidünnschnitte

2.5.3.1. Freilegung des Nerven

Die Freipräperation und Herauslösung erfolgte unter der Stereoauflichtlupe. Dazu wurde die Operationsstelle am Knochen aufgesucht und der Kanal des Nerven nach Abtragung medikamentöser Rückstände und neugebildeten Knochens auf einer Länge von 0,5 bis 1 cm eröffnet (Abb. 11).
Nun lag der Nerv gut sichtbar frei und wurde am proximalen und distalen Ende des eröffneten Kanals scharf mit der Mikroschere durchtrennt. Man hatte auf diese Weise drei ca. fünf Millimeter lange Teile des Nerven erhalten, wobei der mittlere die Stelle enthält, an der der Nerv direkten Kontakt mit dem Wurzelkanalfüllmaterial hatte. Das proximale Ende wurde aus dem Foramen mandibulare, das distale aus dem Foramen mentale gezogen. Das mediale wurde vorsichtig mit der Mikropinzette aus dem Kanal herausgehoben. Alle drei kamen in gesonderte Gläschen mit Cacodylatpuffer zur weiteren Bearbeitung.

2.5.3.2. Einbettung in Araldit^{R}

Die Einbettung der Nervenstücke erfolgte nach dem in der Abteilung für submikroskopische Pathologie am Pathologischen Institut der Universität Tübingen gebräuchlichen Rezept. [1)]
Die Nervenstücke wurden in jeder Lösung 30 min belassen. Die Auspolimerisierung des Kunststoffes geschah bei 60° C im Brutschrank. Man erhielt auf diese Weise von jedem Nerv drei schneidbare Araldit blöcke.

2.5.3.3. Trimmen, Schneiden und Färben der Präparate

Die Blöcke wurden mit dem Trimmgerät TM 60 der Fa. Reichert,

1) Rezept im Anhang

Austria, bis zur Mitte des darin eingebetteten Nervenstückes heruntergetrimmt. Nach dem Trimmen wurden die Blöcke mit dem Ultramikrotom MT 2 der Fa. Porter-Blum semidünn geschnitten. Die Schnittdicke betrug 0,8 µm. Die Schnitte wurden anschließend mit Toluidinblau durch Auftropfen gefärbt. Es wurden von jedem Block zwei Objektträger mit jeweils 15 - 20 Schnitten angefertigt.

2.6. Auswertung

Die Präparate wurden mit dem Zeiss Mikroskop 470600 bei 25-, 100- und 400-facher Vergrößerung ausgewertet.
Die mikroskopischen Photographien wurden mit dem Zeiss Ultraphotoskop II in verschiedenen Vergrößerungen gemacht.

Abbildungen zu Kapitel 2
Materialien und Methode

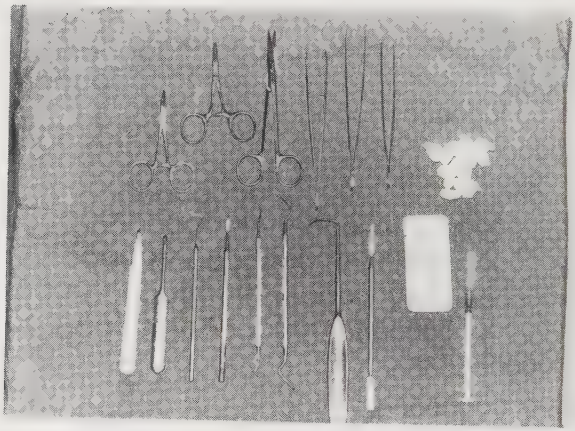

Abb. 1: Operations-Instrumentarium

Abb. 2: Vertikaler Hautschnitt über dem M. masseter. Über dem M. masseter sind die zwei Facialisäste erkennbar (Pfeile).

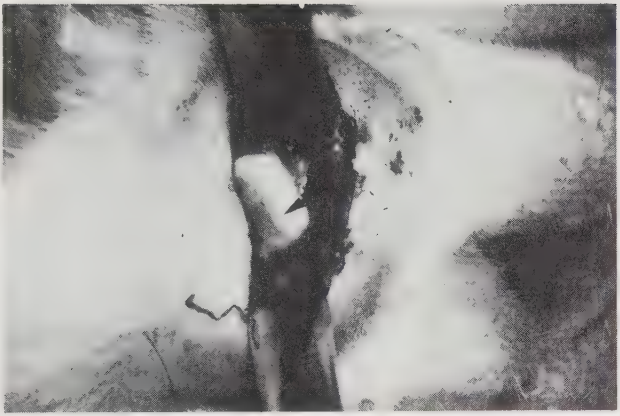

Abb. 3: Freigelegter Unterkieferanteil
(Pfeil: Verlauf des N. alv. mand. unter dem Knochen)

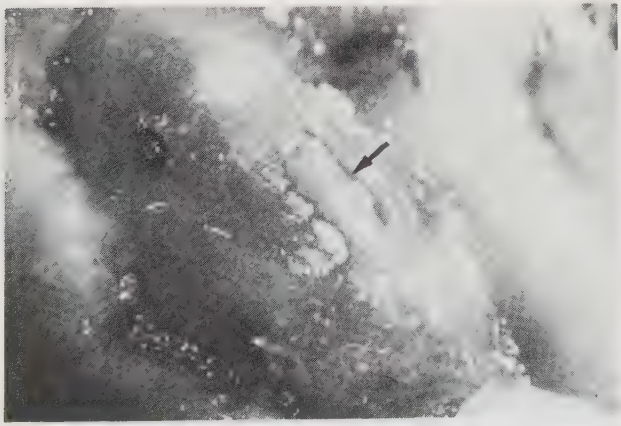

Abb. 4: Eröffneter Canalis mandibularis
(postmortal aufgenommen)
(Pfeil: N. alv. mand. im Knochenfenster sichtbar = Applikationsstelle)

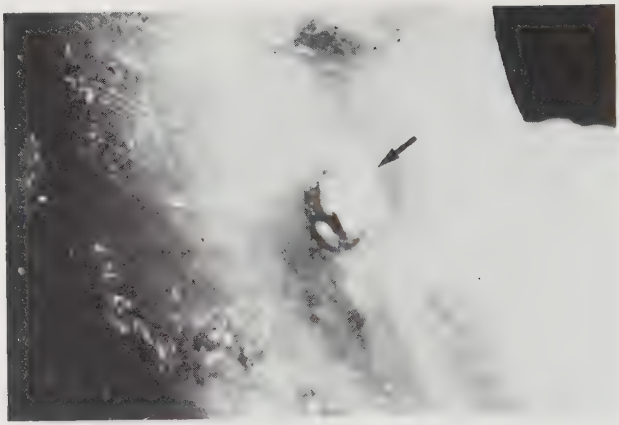

Abb. 5: Applikation der verwendeten Substanzen
(Pfeil zeigt auf appliziertes Material)

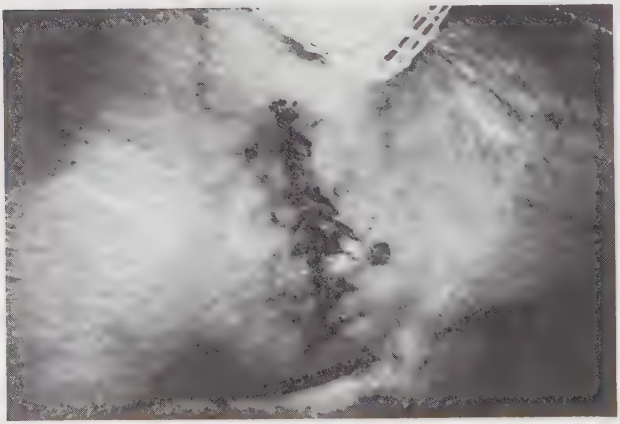

Abb. 6: Wundverschluß mit Einzelknopfnähten

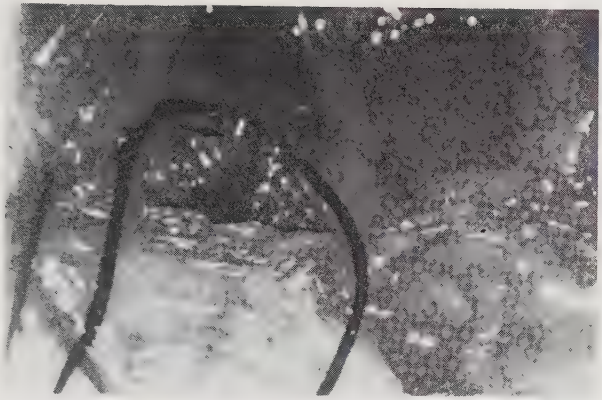

Abb. 7: Anschlingung der V. jugularis interna

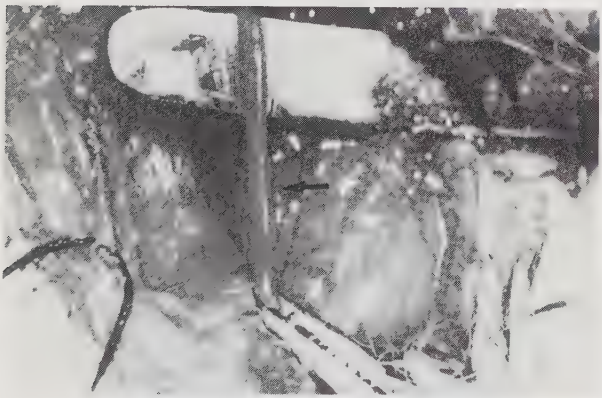

Abb. 8: A. carotis comm. freigelegt und abgeklemmt

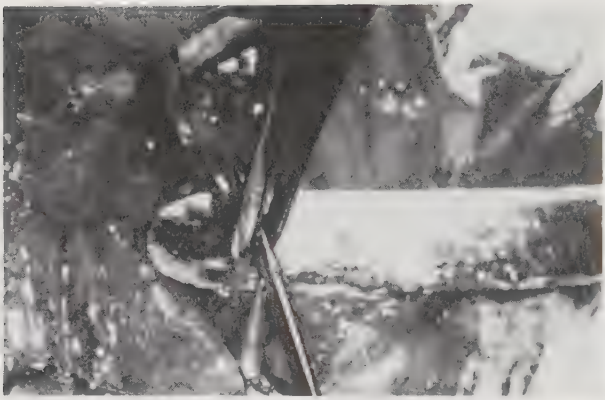

Abb. 9: Punktion der A. carotis communis
mit einem Kindervenenkatheter

Abb. 10: Aufbewahrung der von Muskeln und
Weichteilen befreiten Unterkieferhälfte

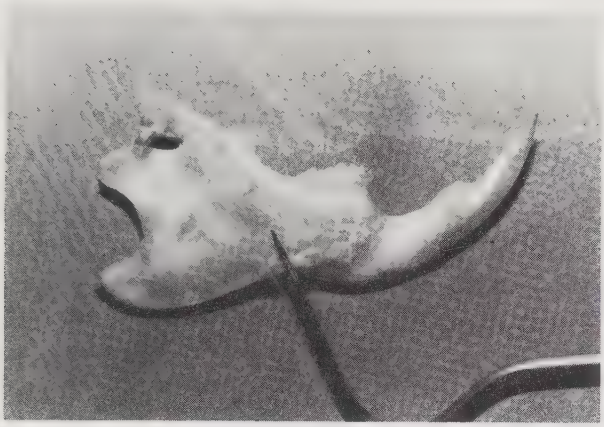

Abb. 11: Eröffneter Mandibularkanal an der Applikationsstelle. Die Sondenspitze zeigt auf den freigelegten N. mandibularis

3. Ergebnis

3.1. Postoperativer Verlauf

Nach ca. 3 - 6 Stunden erwachten die Tiere aus ihrer Narkose und begannen bald wieder zu trinken und zu fressen. Die postoperativ aufgetretene Schwellung der operierten Gesichtshälfte bildete sich im Verlauf von 2 - 3 Tagen vollständig zurück. Nach 7 Tagen war die Wunde äußerlich verheilt, die Fäden abgefallen oder von den Tieren abgenagt. Nach 4 Wochen waren keine Folgen der Operation mehr zu sehen. Es erfolgte keine Sekundärheilung, eine Infektion mit Abszeßbildung im Wundgebiet wurde nicht beobachtet. Verstarben zu Beginn der Versuchsreihe noch einige Tiere intraoperativ, so verloren wir postoperativ kein einziges Tier.

3.2. Makroskopische Beschreibung des Knochen

Bei der Präparation konnte bei allen Tieren die Applikationsstelle wieder aufgefunden werden. Bei den Kurzzeitversuchen über 3 h, 3 d und 7 d konnten noch keine regenerativen Vorgänge beobachtet werden, die applizierten Materialien lagen noch an Ort und Stelle. Nach 14 d waren erste Kallusbildungen sichtbar, teilweise jedoch auch areaktive Knochenwunden unabhängig vom eingebrachten Material. Nach 61 d hatte sich bei den meisten Knochen um das applizierte Material eine starke Kallus- und Knochenschicht gebildet. Teilweise war das Material vollständig von Kallus eingemauert.

3.3. Histologische Auswertung der gewonnenen Nervenpräparate

3.3.1. Allgemeine Vorbemerkung

Die histologische Auswertung erfolgte bei allen operierten Tieren. Nur in den Fällen, wo die histologischen Veränderungen bei den parallel operierten Tieren voneinander abwichen, wurde eine getrennte Diagnosestellung durchgeführt. Ansonsten entsprachen die im folgenden aufgeführten Befunde den von

uns gefundenen Ergebnissen bei beiden Tieren. Zu jeder Liegedauer wurde darüberhinaus ein Leerversuch durchgeführt, bei dem die Tiere zwar operiert, der Nerv freigelegt aber kein Material aufgebracht wurde. Wir erhielten bei diesen Tieren keine histologisch fassbaren Veränderungen.
Folgende Strukturen des Nerven wurden bei der Auswertung der histologischen Präparate berücksichtigt:

- Form und Verhalten der Nervenfasern
- Myelinscheiden und Axone
- Auftreten von Zellen: hierbei handelte es sich vor allem um Schwann'sche Zellen, Fibroblasten und Mastzellen.
- Verhalten des Peri- und Endoneuriums.

Bei der Auswertung wurde folgendes Bewertungsschema zu Grunde gelegt:

0 Keine pathologischen Veränderungen des Nerven. Intakter Nerv und regelrechte Myelinscheiden. Keine Zellvermehrung.

\+ Vereinzeltes Auftreten von veränderten Myelinscheiden, z.B. Verbreiterungen und Aufsplitterungen, sowie Unterbrechungen. Auftreten von unterschiedlich großen Nervenfaserdurchmessern.

++ Segmentartige Schädigung des Nervenquerschnittes mit mehr als 30% veränderten Axonen. Im Schädigungsfeld finden sich alle Stufen von Nervenfaseruntergängen, z.T. in Neurophagen mit in Auflösung begriffenen Myelinscheiden, sowie dicht erscheinende Axone. Außerdem Schwann'sche Zellen, Neurophagen und vereinzelt Mastzellen. Darüberhinaus treten im Schädigungsfeld gehäuft Fribroblasten auf. Teilweise herrscht eine Sklerosierung des Endoneuriums vor.

+++ Die Schädigung umfaßt mehr als 50 % des Nervenquerschnittes und zeigt die bereits oben angeführten pathomorphologischen Veränderungen in Bezug auf die Nervenfasern und das Zellbild.

3.3.2. AH 26

3.3.2.1. AH 26

Versuchsdauer: 3 Stunden
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: +

Auf der Schnittebene stellen sich zwei Faszikel des N. mandibularis dar, von denen ein Faszikel intakt ist und keinerlei Veränderungen an den Nervenfasern erkennen läßt.
Der zweite Querschnitt weist nur noch teilweise ein Perineurium auf. Das Endoneurium ist erheblich aufgelockert und zeigt größere Erythrozyteninfiltrate. In einer schmalen Randzone, dort wo das Perineurium abgelöst ist, befinden sich auffallend viele Nervenfasern mit in Auflösung begriffenen Myelinscheiden. Die Axone erscheinen an dieser Stelle gegenüber den restlichen als von sehr dichter Struktur. Außerdem treten in dieser schmalen Randzone vereinzelt Neurophagen auf.

3.3.2.2. AH 26

Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: +++

Ein Bezirk, der mehr als 60 % des Faszikelquerschnittes ausmacht, zeigt zahlreiche Nervenfasern mit stark vergrößerten Durchmessern und verschmälerte Myelinscheiden. Die Axone sind in den veränderten Nervenfasern zum Teil sehr hell, zum Teil erscheinen sie sternförmig verdichtet. Einige Nervenfasern zeigen interaxonale Zwischenräume. Ein breiter Streifen zieht durch das Schädigungsfeld mit nur noch schattenhaft erkennbaren Nervenfasern. Es könnte sich hier um

eine Nekrose handeln (Abb. 12). Bei dem Schnitt der distal der Aufbringungsstelle gewonnen wurde, ergab sich das gleiche histologische Bild.

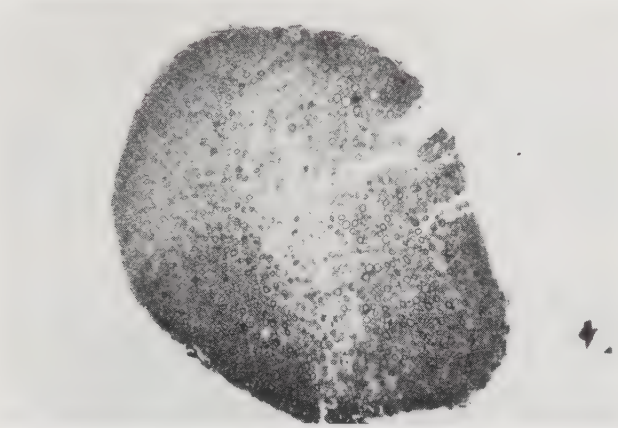

Abb. 12: Nervus mandibularis der Ratte nach Applikation von AH 26
Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

3.3.2.3. AH 26

Versuchsdauer: 7 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: ++

Die Abb. 13 zeigt einen Nervenquerschnitt der sternförmig erscheint, mit weiten Gefäßen im Endoneurium. In einem Gebiet, welches mehr als 30% des Querschnittes ausmacht, ist das Faserbild aufgelockert, bei verdichtetem Endoneurium. Zahlreiche Nervenfasern zeigen überdurchschnittlich große Nervenfasern und zeichnen sich durch zum Teil segmental enorm verbreiterte Myelinscheiden aus. Teilweise

füllt das Myelin den gesamten Faserquerschnitt vollständig aus. Zusammenfassend handelt es sich um eine herdförmige Sklerosierung des Endoneurium mit auffallend vielen hypertrophen Nervenfasern auch außerhalb der herdförmigen Sklerosierung. (Möglicherweise Zeichen der Regeneration.) Proximal der Aufbringungsstelle fanden wir keine histologisch faßbaren Veränderungen, die auf eine aufsteigende Degeneration schließen ließen. Das histologisch gefundene Bild distal der Aufbringungsstelle stimmte mit dem an der Aufbringungsstelle gefundenen nicht nur überein, sondern die dort gefundenen Schäden können als noch schwerwiegender bezeichnet werden.

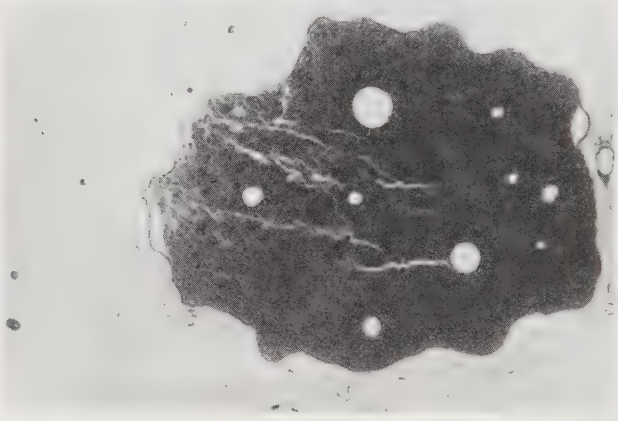

Abb. 13: Nervus mandibularis der Ratte
nach Applikation von AH 26

Versuchsdauer: 7 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

3.3.2.4. AH 26

Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: ++

Ein ovaler Nervenquerschnitt, der an einer Stelle einen umschriebenen Bezirk aufweist mit nur noch wenigen erkennbaren Nervenfasern, die einen auffallend kleinen Durchmesser, sowie sehr dünne Myelinscheiden aufweisen. Zahlreiche Schwann'sche Zellen sind in diesem Bereich des Querschnittes erkennbar, die auffallend große Kerne und ein dichtes Cytosol besitzen. Das Perineurium an dieser Stelle ist verbreitert und zeigt eine mäßige Anzahl Fibroblasten (Abb. 14). Distal der Aufbringungsstelle ergab sich die gleiche segmentartig angeordnete Schädigung (Abb. 15).

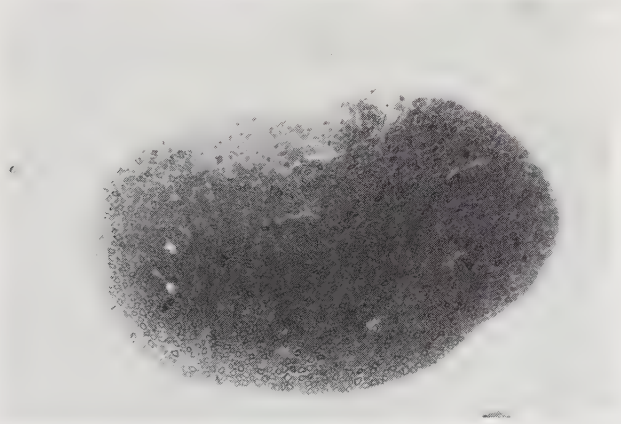

Abb. 14: Nervus mandibularis der Ratte nach Aufbringung von AH 26

Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

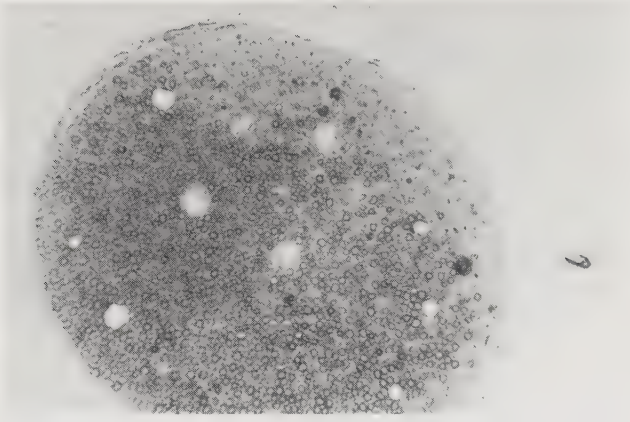

Abb. 15: N. alv. mand. der Ratte nach Anlagern von AH 26
Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: distal der Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

3.3.2.5. AH 26

Versuchsdauer: 61 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: o / +

Der Nerv erscheint als Ganzes intakt. Lediglich das Auftreten von sehr vielen kleinen, dünnwandigen Nervenfasern fällt bei der Betrachtung des Präparates auf. Diese große Anzahl kleiner Nervenfasern kann als Regenerationsvorgang bezeichnet werden.

3.3.3. Asphaline A

3.3.3.1. Asphaline A

Versuchsdauer: 3 Stunden
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: +

Das Präparat weist drei unterschiedlich große Nervenquerschnitte auf. Der größere Nervenquerschnitt läßt keine histologischen Veränderungen erkennen. Die beiden übrigen dicht beieinander liegenden Querschnitte unterscheiden sich dadurch, daß der eine Querschnitt in weitem Maße Nervenfasern erkennen läßt mit scholligem Myelin. Teilweise sind die Fasern nur schattenhaft sichtbar. Dieser Querschnitt weist nur in einem kleinen Bezirk Nervenfasern von regelrechter Gestalt auf. Der unmittelbar angrenzende Nervenquerschnitt zeigt als einzige Besonderheit Nervenfasern mit überdurchschnittlichen Durchmessern (Abb. 16). Das distale und proximale Ende bietet keine histologischen Veränderungen.

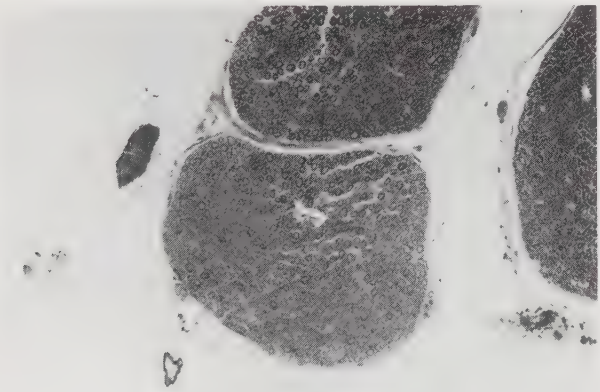

Abb. 16: N. alv.mand. der Ratte
nach Applikation von Asphaline A

Versuchsdauer: 3 Stunden
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

3.3.3.2. Asphaline A

Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: +++

Die Abb. 17, 18, 19 zeigen Nervenfaserquerschnitte, die alle Stadien der Nervenfaseruntergänge aufweisen. Zum Teil lassen sich an den Querschnitten (Abb. 17) überhaupt keine intakten Nervenfasern mehr erkennen. Die unterschiedlichen Stufen der Nervenfaseruntergänge sind besonders in Abb. 19 zu erkennen. Distal der Aufbringungsstelle konnte der gleiche histologische Befund erhoben werden. Die Axone liegen dort sehr weit auseinander. Zwischen ihnen Ansammlungen von verklumpten, untergegangenen Schwann'schen Zellen (Abb. 18, 19).

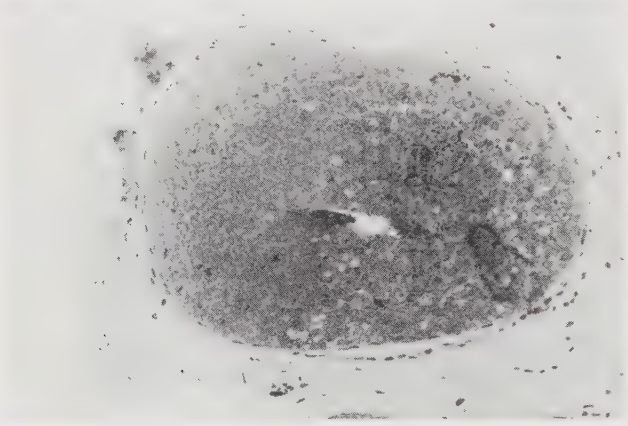

Abb. 17: N. alv.mand. der Ratte
nach Aufbringung von Asphaline A
Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

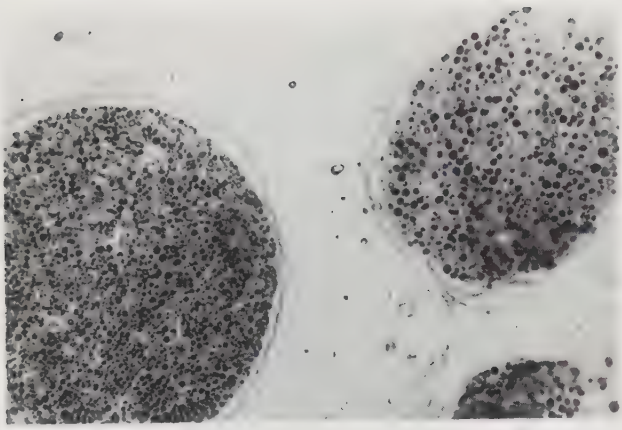

Abb. 18: N. alv. mand. der Ratte
nach Applikation von Asphaline A

Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: distal der Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

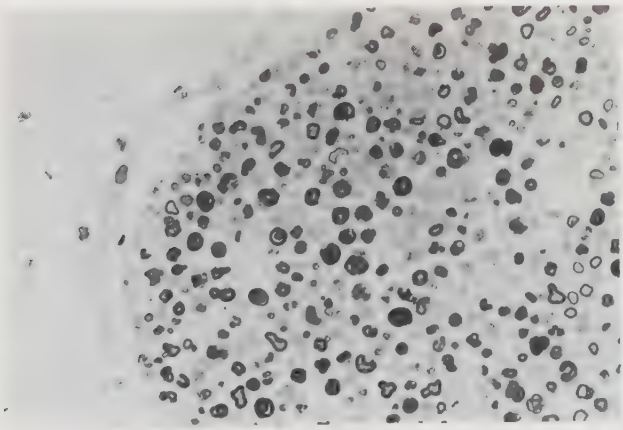

Abb. 19: N. alv. mand. der Ratte
nach Applikation von Asphaline A

Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: distal der Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 160:1

3.3.3.3. Asphaline A

Versuchsdauer: 7 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: 0
Befund: Es finden sich keine histologischen Veränderungen.

3.3.3.4. Asphaline A

Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: +++

Die Abb. 20 zeigt einen Nervenquerschnitt, der nur noch in einem kleineren Bezirk Nervenfasern erkennen läßt. In weiten Teilen des Querschnittes zeigen sich Neurophagen mit Myelinscheidentrümmer, sowie zahlreiche Fibroblasten. Daneben sind alle Stufen von Faseruntergängen sichtbar. Die beiden folgenden Abbildungen (21, 22) demonstrieren einen Nervenquerschnitt distal der Aufbringungsstelle, welcher das gleiche Schädigungsbild wie an der Aufbringungsstelle bietet.

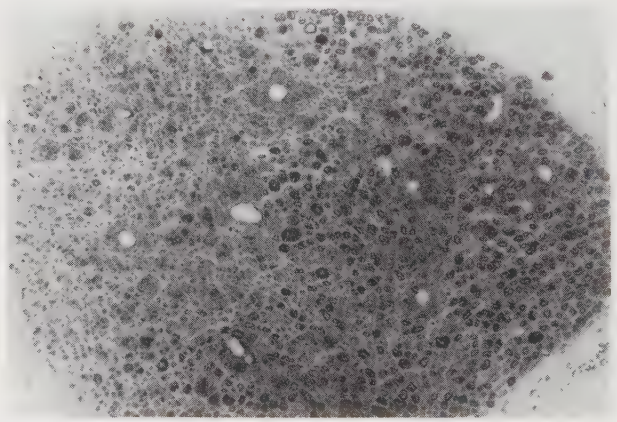

Abb. 20: N. alv. mand. der Ratte
nach Aufbringen von Asphaline A
Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

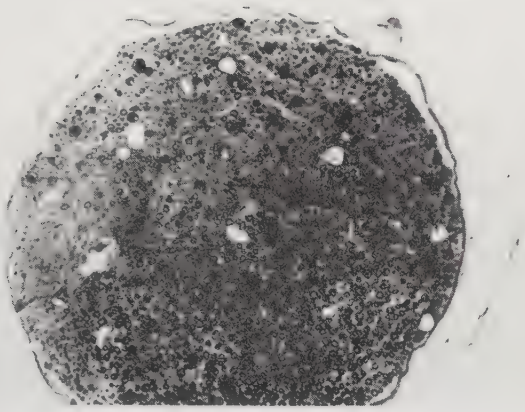

Abb. 21: N. alv. mand. der Ratte
nach Aufbringen von Asphaline A

Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: distal der Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

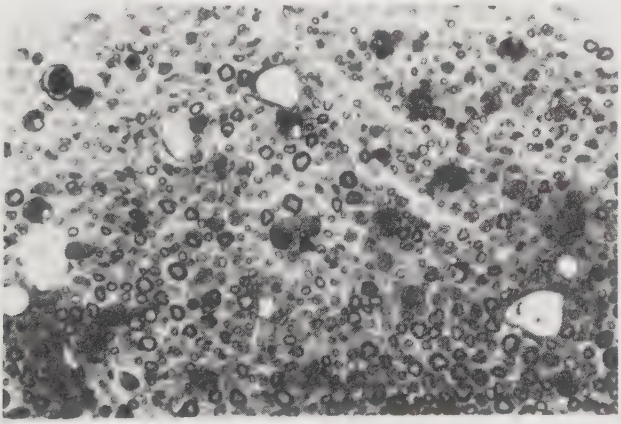

Abb. 22: N. alv. mand. der Ratte
nach Aufbringung von Asphaline A

Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: distal der Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 160:1

3.3.3.5. Asphaline A

Versuchsdauer: 61 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: O/+

Der Nervenschnitt besitzt in ca. 40 % seiner Querschnittsfläche einen Bezirk, mit auffallend vielen zu Gruppen angeordneten Nervenfasern. Bei diesen Fasern fallen vor allem die großen und die dünnen Myelinscheiden auf.
Die distalen und proximalen Enden des Nervenpräparates zeigten histologisch keine Auffälligkeiten.

3.3.4. Calxyl

3.3.4.1. Calxyl

Versuchsdauer: 3 Stunden
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: O

Es ergab sich weder an der proximalen noch an der distalen noch an der Aufbringungsstelle ein Hinweis für eine toxische Schädigung durch das applizierte Material.

3.3.4.2. Calxyl

Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: ++

Das Präparat zeigt zwei größere und mehrere kleine Querschnitte. An einer umschriebenen Stelle (s. dazu Abb. 23) ist eine Auflockerung des Endoneuriums erkennbar, mit Nervenfasern, die erheblich vergrößerte Durchmesser aufweisen, sowie sehr dünnwandige Myelinscheiden besitzen. Daneben finden sich Nervenfasern, die ein verdicktes Axonplasma erkennen lassen. In diesem Querschnitt befinden sich auch auffallend viele Schmidt-Landermannsche

Einkerbungen. Gegenüber der geschädigten Kontaktstelle befinden sich zwei weitere Querschnitte, die zum Teil keine regelrechten Nervenfasern mehr aufweisen. Die übrigen Querschnitte sind intakt.

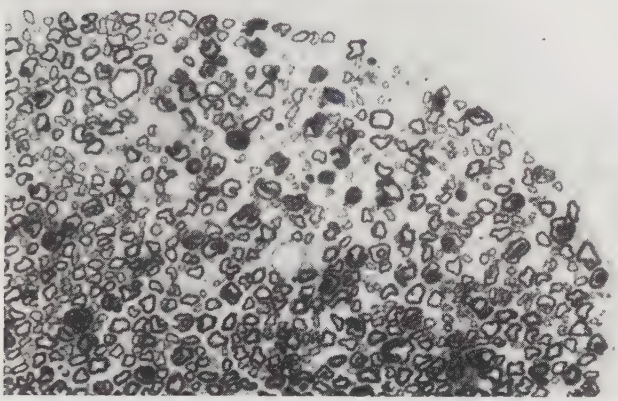

Abb. 23: N. alv. mand. der Ratte
nach Anlagern von Calxyl

Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 160:1

3.3.4.3. Calxyl

Versuchsdauer: 7 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: +++

Das Präparat weist mehrere unterschiedlich große Nervenquerschnitte auf, wobei ein größerer erheblich durch einen Fremdkörper komprimiert ist. In einem breiten Saum um diesen Fremdkörper, der in Bindegewebe eingebettet ist,

ist der Nervenquerschnitt von Fribroblasten sowie zahlreichen Schwann'schen Zellen und Neurophagen infiltriert (Abb. 24). In diesem Bezirk sind keine intakten Nervenfasern mehr erkennbar. Nur in einer schmalen Randzone finden sich noch Nervenfasern, die zum Teil einen vergrößerten Durchmesser erkennen lassen mit teilweise sichtbaren interaxonalen Räumen und verdichtetem Axonplasma. Das Perineurium ist an der Schädigungsstelle erheblich verbreitert und reich an Fribroblasten. Ein zweiter Nervenquerschnitt zeigt die gleichen histologischen Veränderungen. Distal der Aufbringungsstelle ergab sich das gleiche histologische Bild.

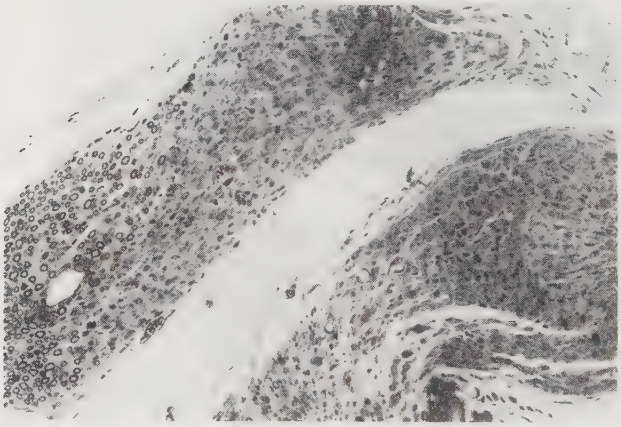

Abb. 24: N. mand. der Ratte
nach Anlagern von Calxyl

Versuchsdauer: 7 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

3.3.4.4. Calxyl

Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: +++

Der Nervenquerschnitt weist nur noch in einem schmalen Gebiet Nervenfasern auf, die keine wesentlichen Veränderungen erkennen lassen. Der weitaus größere Bezirk imponiert durch eine Sklerosierung des Endoneuriums mit zahlreichen mehrkernigen Neurophagen, sowie Schwann'schen Zellen neben Fibroblasten. Zahlreiche eingestreute Nervenfasern besitzen auffallend dünnwandige Myelinscheiden (s. Abb. 25). Distal der Aufbringungsstelle entsprach der Befund demjenigen, den wir an der Applikationsstelle fanden (Abb. 26 und 27).

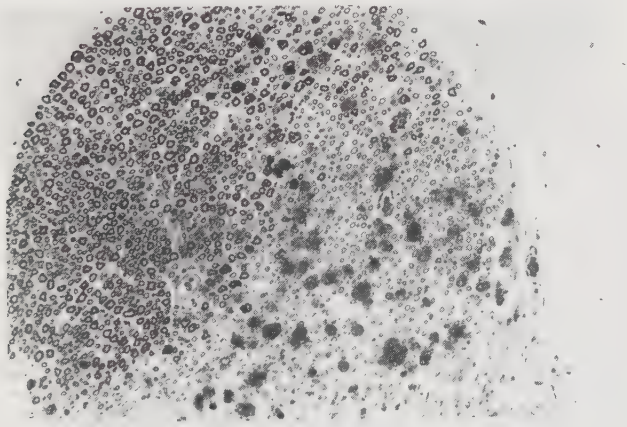

Abb. 25: N. alv. mand. der Ratte
nach Aufbringen von Calxyl

Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

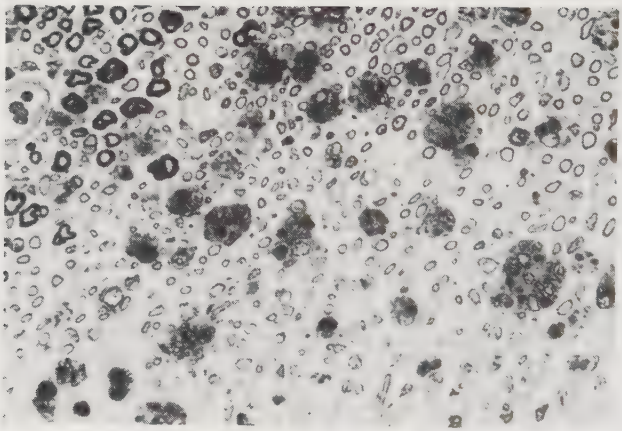

Abb. 26: N. mand. der Ratte
nach Anlagern von Calxyl

Versuchsdauer:	14 Tage
Schnittebene:	distal der Aufbringungsstelle
Vergrößerung:	160:1

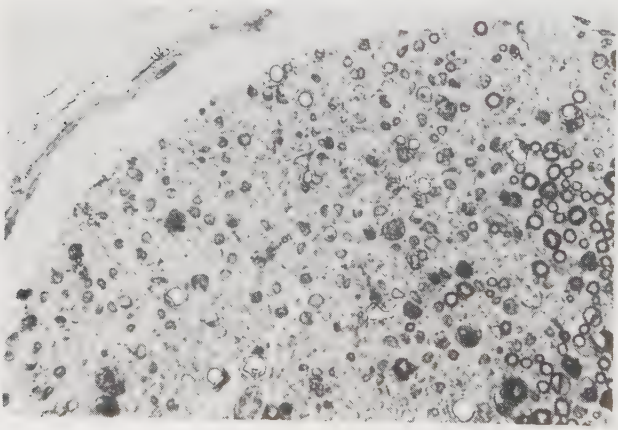

Abb. 27: N. mand. der Ratte
nach Anlagern von Calxyl

Versuchsdauer:	14 Tage
Schnittebene:	distal der Aufbringungsstelle
Vergrößerung:	160:1

3.3.4.5. Calxyl

Versuchsdauer: 61 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: ++

Der Querschnitt besitzt in einer Hälfte zwei umschriebene Stellen, die noch Fremdkörpersubstanz erkennen lassen. In den Randgebieten dieser Fremdsubstanz herrscht eine Sklerosierung des Endoneuriums mit weitgehendem Verlust der Nervenfasern vor. Diese Zone ist dicht von zahlreichen Fibroblasten infiltriert. In der weiteren Umgebung finden sich deutliche Regenerate, die an den gruppenweise gelagerten und mit dünnwandigen Myelinscheiden versehenen Nervenfasern erkennbar sind. (Abb. 28, 29, 30.)

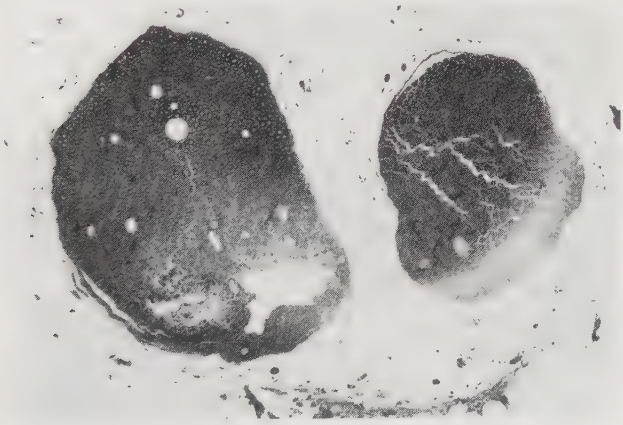

Abb. 28: N. alv. mand. der Ratte
nach Applikation von Calxyl
Versuchsdauer: 61 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 40:1

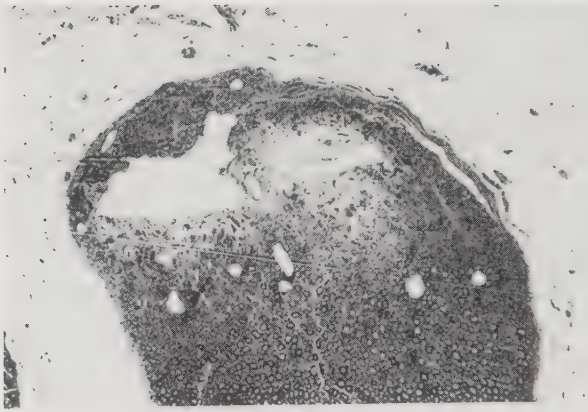

Abb. 29: N. alv. mand. der Ratte
nach Aufbringen von Calxyl

Versuchsdauer: 61 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

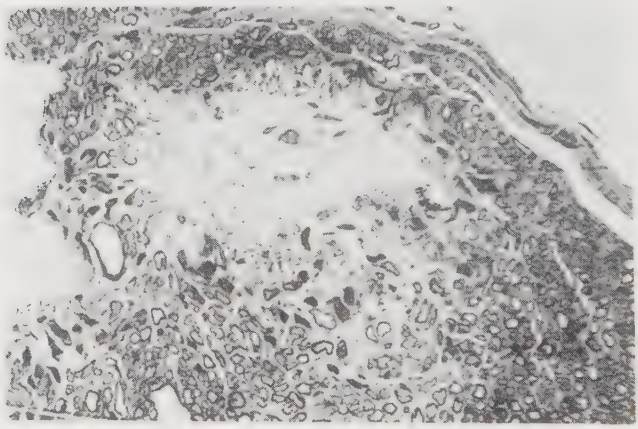

Abb. 30: N. mand. der Ratte
nach Aufbringen von Calxyl

Versuchsdauer: 61 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 160:1

3.3.5. Cresytin W

3.3.5.1. Cresytin W

Versuchsdauer: 3 Stunden
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: 0
Befund: Nach 3 Stunden zeigt das Präparat Nervenquerschnitte ohne erkennbare pathologische Veränderungen.

3.3.5.2. Cresytin W

Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: ++

Das angefertigte Präparat läßt zwei größere Nervenquerschnitte erkennen, wobei der eine Querschnitt in einem Drittel ein zellreiches Endoneurium aufweist mit allen Stadien von Faseruntergängen. Ein zweiter Querschnitt weist in einem breiten Randgebiet zahlreiche Nervenfasern auf mit vergrößerten Durchmessern und dünnwandigen Myelinscheiden und Faseruntergängen, sowie zahlreiche Schmidt-Landermannsche Einkerbungen.
Es imponiert ein insgesamt unruhiges Nervenfaserbild (siehe Abb. 31).

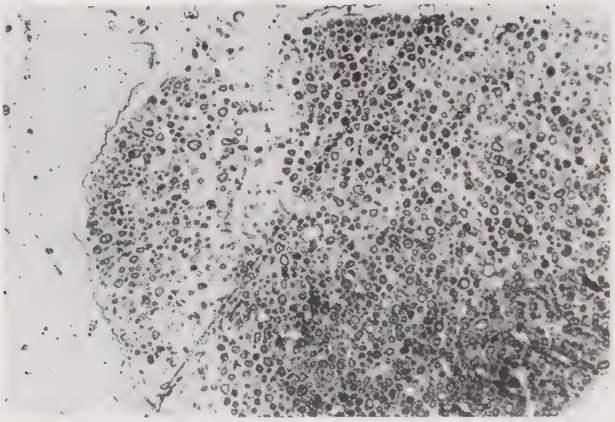

Abb. 31: N. mandibularis der Ratte
nach Applikation von Cresytin W

Versuchsdauer:	3 Tage
Schnittebene:	Aufbringungsstelle
Vergrößerung:	64:1

3.3.5.3. Cresytin W

Versuchsdauer: 7 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: ++/+++

Das Präparat läßt zwei Querschnitte erkennen, wobei der kleinere Querschnitt unauffällig vom Nervenfaserbild erscheint (s. Abb. 32, Ausschnitt rechts oben). Der größere Querschnitt weist zu 2/3 seines Querschnittes größere Bezirke auf mit einem zellreichen Endoneurium, wobei die Schwann'schen Zellen vereinzelt kleine mit schmalen Myelinscheiden versehene Nervenfasern aufweisen. Daneben sind Nervenfasern eingestreut, die Schmidt-Landermannsche Einkerbungen aufweisen. Herdförmig erkennt man im Untergehen begriffene Nervenfasern.

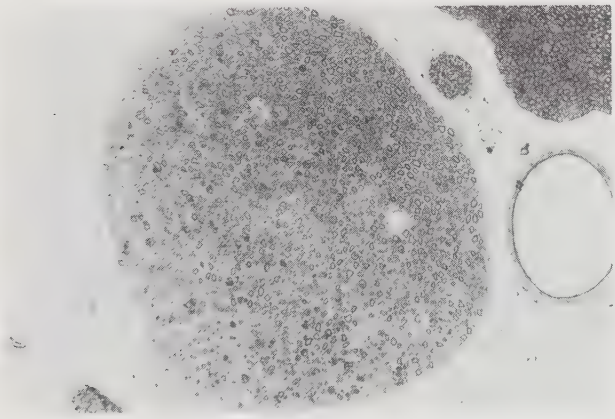

Abb. 32: N. alv. mand. der Ratte
nach Aufbringung von Cresytin W

Versuchsdauer: 7 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

3.3.5.4. Cresytin W

Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: ++/+++

Das Präparat läßt mehrere unterschiedlich große Nervenquerschnitte erkennen, wobei ein größerer Querschnitt zu 40% seiner Querschnittsfläche ein sklerosiertes Endoneurium besitzt mit verschiedenen Stadien von Faseruntergängen. Dieser Bezirk ist durch kleine, mit dünnen Myelinscheiden versehenen Nervenfasern gekennzeichnet. Die übrigen Querschnitte erscheinen intakt. Distal der Aufbringungsstelle ergab sich histologisch gesehen das gleiche Bild (s. Abb. 33, 34, 35).

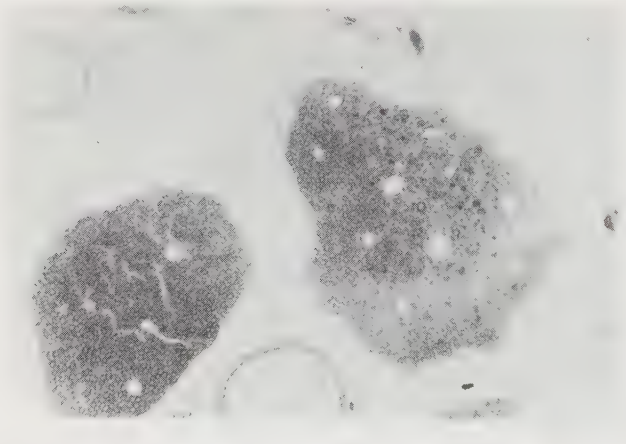

Abb. 33: N. alv. mand. der Ratte
nach Applikation von Cresytin W
Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 40:1

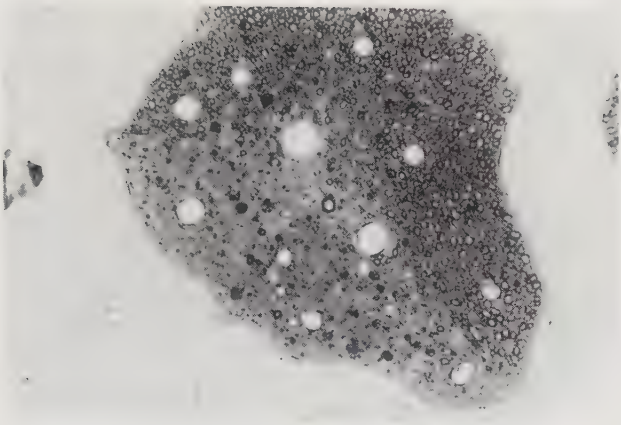

Abb. 34: N. alv. mand. der Ratte
nach Aufbringen von Cresytin W
Vergrößerung: 64:1

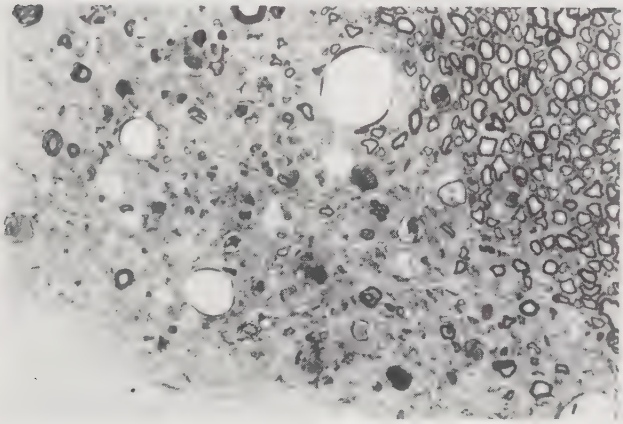

Abb. 35: N. alv. mand. der Ratte
nach Applikation von Cresytin W
Vergrößerung: 160:1

3.3.5.5. Cresytin W

Versuchsdauer: 61 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: 0
Befund: Es ergab sich kein pathologischer Befund.

3.3.6. Amalgam

3.3.6.1. Amalgam

Versuchsdauer: 3 Stunden
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: 0
Befund: Es fanden sich weder an der Aufbringungsstelle noch am proximalen oder distalen Ende veränderte Nervenfasern.

3.3.6.2. Amalgam

Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: ++

Die zwei Nervenquerschnitte (s. Abb. 36) zeigen zahlreiche Nervenfasern mit erheblich vergrößertem Durchmesser sowie segmental enorm verbreiterten Myelinscheiden. Immer wieder treten Nervenfasern auf, die ein verdichtetes Axonplasma erkennen lassen. Neben den großkalibrigen Nervenfasern imponieren zahlreiche kleinkalibrige Nervenfasern mit dünnwandigen Myelinscheiden. Distal der Aufbringungsstelle ergab sich der gleiche histologische Befund.

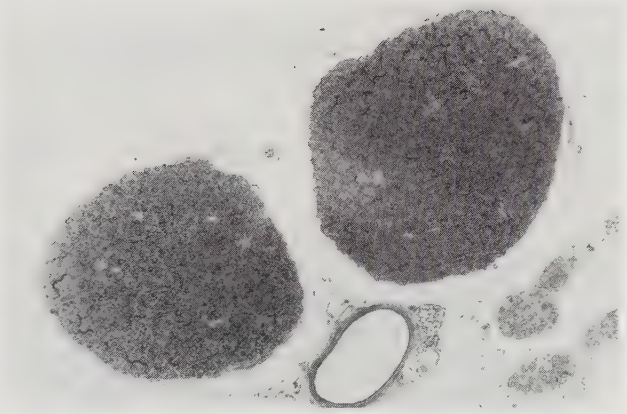

Abb. 36: N. alv. mand. der Ratte
nach Anlagern von Amalgam
Versuchsdauer: 3 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 40:1

3.3.6.3. Amalgam

Versuchsdauer: 7 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: +

Beide Querschnitte besitzen überdurchschnittlich viele Nervenfasern, die ein verdichtetes Axonplasma sowie aufgesplitterte Myelinscheiden erkennen lassen. Das Perineurium ist dicht von Leukozyten infiltriert (Abb. 37). Das distale Ende zeigt keine pathologischen Veränderungen.

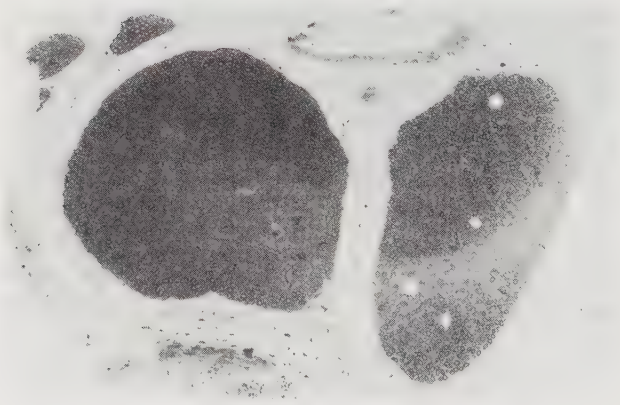

Abb. 37: N. mandibularis der Ratte
nach Applikation von Amalgam
Versuchsdauer: 7 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 40:1

3.3.6.4. Amalgam

Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: ++

Das Schnittpräparat zeigt viele dilatierte, aufgesplitterte, invaginierte mit Myelinballen versehene Nervenfasern. Der Nerv ist in seiner Gesamtheit von Neurophagen durchsetzt. Auch bei diesem Präparat fallen in den Randbezirken neben einigen regelrecht angefärbten Nervenfasern sehr viele kleine, schwach angefärbte Nervenfasern auf. Distal der Applikationsstelle ergaben sich keine histologischen Veränderungen (Abb. 38).

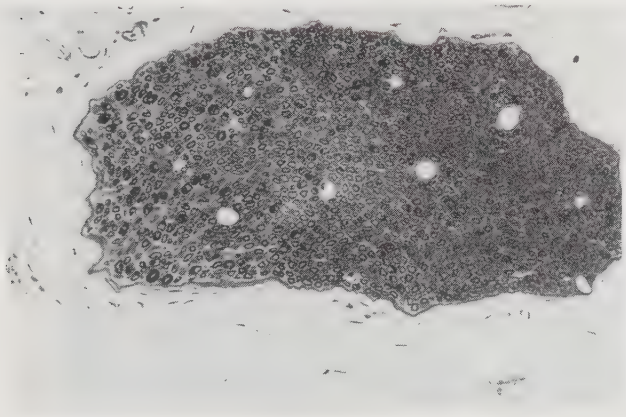

Abb. 38: N. alv. mand. der Ratte
nach Aufbringen von Amalgam
Versuchsdauer: 14 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 64:1

3.3.6.5. Amalgam

Versuchsdauer: 61 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Schädigungsgrad: +

Der weitgehend intakt erscheinende Nervenquerschnitt weist vereinzelt Riesenzellen auf, mit noch deutlich erkennbaren Myelinscheidentrümmern. Daneben finden sich herdförmig Gruppen von kleinkalibrigen Nervenfaserquerschnitten mit dünnen Myelinscheiden. Distal und proximal der Applikationsstelle konnten die beschriebenen Veränderungen nicht festgestellt werden (Abb. 39).

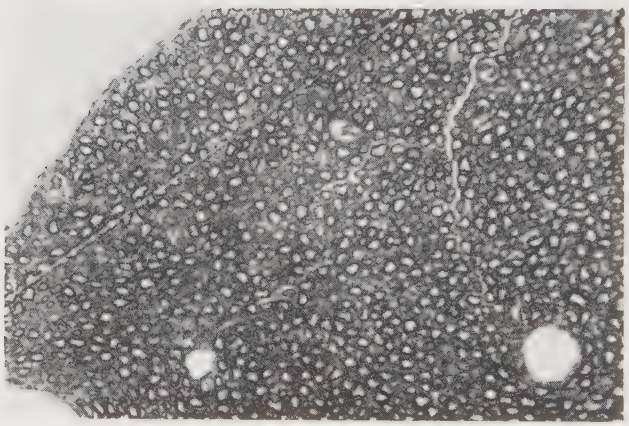

Abb. 39: N. mand. der Ratte
nach Anlagern von Amalgam
Versuchsdauer: 61 Tage
Schnittebene: Aufbringungsstelle
Vergrößerung: 160:1

3.4.

Medikament / Zeit	3 Std.	3 Tage	7 Tage	14 Tage	61 Tage
AH 26	+	+++	++	++	o / +
Asphaline A	+	+++	o	+++	o / +
Calxyl	o	++	+++	+++	++
Cresytin W	o	++	++/+++	++/+++	o
Amalgam	o	++	+	++	+

Schaubild Nr. 1: Schaubild zeigt die Schädigungsgrade in Abhängigkeit von der Liegedauer

3.5.

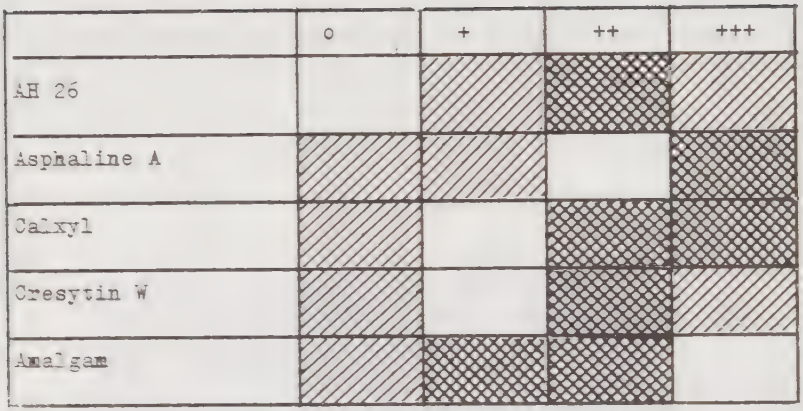

Schaubild Nr. 2: Schaubild zeigt einen Überblick über die bei den einzelnen Medikamenten vorkommenden Schädigungsgrade, unabhängig von der Liegedauer. Der Hauptschädigungsbereich ist doppelt schraffiert.

4.1. Diskussion

Auf die toxische Wirkung von AH 26, Asphaline A, Cresytin W, Calxyl, Amalgam in vitro auf Zellkulturen hat Schmalz 1981 (30) hingewiesen. Auch die Inplantation der genannten Materialien in lebende Gewebe wie in die Muskulatur von Kaninchen, Ratten, Hunden, Meerschweinchen (1, 2, 4, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 20, 21, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34) und anderen Tieren bewirkt toxische Schädigungen, die histologisch zum Teil als Nekrosen erkennbar sind. Die im Tierwxperiment gewonnene Erkenntnis läßt sich auf Verhältnisse am Menschen übertragen, wenn man die in der Literatur (5, 6, 12, 18, 25, 26, sowie persönliche Mitteilung R. Schmelzle, Tübingen 1981) teilweise erwähnten Sensibilitätsstörungen im Bereich des Nervus alveolaris mandibularis nach Kontakt mit Wurzelfüllmaterialien als toxische Schädigungen ansieht. Es fehlte aber bislang der Beweis, daß die im Tierexperiment zum Beispiel an der Muskulatur festgestellten Schäden analog auch am peripheren Anteil des V. Hirnnerven auftreten. Die von uns durchgeführten Tier-Experimente am N. mandibularis der Ratte dienten dem Ziel, Kausalzusammenhänge zwischen der Toxizität des chemischen Stoffes in Form von Sensibilitätsstörungen und histologischen Schäden nachzuweisen.
Die Methodik, welche ausführlich beschrieben wird, bezieht sich auf die Wahl des Versuchstieres, die Op-Technik, die Applikation des Medikaments, die Versuchsdauer, die Präparatentnahme und die Aufarbeitung des Materials zur histologischen Untersuchung.

4.2. Das Versuchstier

Bei den von uns verwendeten Ratten handelte es sich um weibliche Tiere der Rasse Sprague-Dawley. Die Haltung der Tiere erwies sich als einfach. Ihre Unterbringung erfolgte in Einzelkäfigen, die aus Kunststoff waren und daher keiner-

lei Reinigungsprobleme mit sich brachten. Hinsichtlich der Ernährung der Versuchstiere bestanden insofern keine Schwierigkeiten, als eine spezielle Rattennahrung zur Verfügung stand. Darüberhinaus erwiesen sich die Sprague-Dawley-Ratten als sehr wenig infektanfällig. Insbesondere hat sich gezeigt, daß sie wenig zu Infekten der Mundhöhle und des Pharynx neigen. Besonders Gingivitiden, welche unsere Versuche am ehesten gefährdet hätten, haben wir nicht festgestellt. Auch Infektionen der Wunden, die im Zuge unserer operativen Eingriffe gesetzt wurden, kamen bei 150 Versuchen niemals vor, obwohl wir von einer Antibiotika-Prophylaxe Abstand nahmen. Allerdings wurde das Op-Gebiet mit Betaisodona^{R} desinfiziert. Gerade weil die Wundheilung nicht durch Infektionen gestört wurde, erscheint uns die Sprague-Dawley-Ratte als Versuchstier besonders geeignet. Somit ist auch ausgeschlossen, daß die beschriebenen Nervenschäden infektionsbedingt wären.

4.3. Operationstechnik

Es wurde zur Freilegung des Nerven und zur Applikation der Medikamente ein Op-Mikroskop (OP.Mikr.1 der Firma Zeiss, Oberkochen) verwendet. Die Lagerung der Versuchstiere während der Operation, die Wahl des Narkose-Verfahrens und die Vergrößerung um das 6-fache garantierten die atraumatische Freilegung des Nerven an einer Stelle des Unterkiefers, an der die Außenkortikalis über dem Nerven besonders dünn ist. Auch das Aufbringen von AH 26, Asphaline A, Calxyl, Cresytin W und Amalgam war bei diesem Verfahren zum einen sehr kontrolliert durchführbar, zum anderen vom operationstechnischen her atraumatisch, so daß auch von dieser Seite der Methodik keine über die chemisch-toxische Wirkung der Substanzen hinausgehende Schädigung auftrat.

4.4. Versuchsdauer

Die Versuchsdauer wurde erst im Laufe unserer Untersuchungen festgelegt und für die vorliegende Arbeit auf einen postoperativen Zeitraum bestimmt, der zwischen drei Stunden und 61 Tagen lag. Es bleibt weiteren Versuchen überlassen, den Zeitraum zu verkürzen oder zu verlängern. Möglicherweise können bei längeren Beobachtungszeiträumen in Zukunft auch weitere Aussagen ermöglicht werden, welche sich dann im wesentlichen auf reparative und regenerative Vorgänge am Nerven beziehen.

Auch eine Aussage über den Ablauf toxischer Schädigungen in der Frühphase wäre wichtig, weil dieser Fragestellung besondere klinische Relevanz zukommt. Je schneller irreversible Schädigungen auftreten, umso rascher muß die Entfernung des Gewebsgiftes vorgenommen werden.
Ebenso kommt der Dauer einer Nervenfunktionsstörung klinische Bedeutung zu, weil z.B. Narben excidiert und entstandene Nervendefekte durch ein Transplantat überbrückt werden müssen. Trotzdem kann, wie die Histologie zeigt, davon ausgegangen werden, daß in dem von uns beobachteten Zeitraum die wesentlichen toxischen Schädigungen und die entsprechenden darauf folgenden Reaktionen ablaufen.

4.5. Präparatentnahme

Sie erfolgte nach der intravitalen Fixierung mit 4%igem gepuffertem Paraformaldehyd. Dadurch wurden Verzögerungen in der Gewebsfixierung vermieden und die Gefahr der Artefaktbildung gering gehalten. Darüberhinaus fanden sich bei der Auswertung der meisten histologischen Präparate in den interfaszikulären Gefäßen keine Erythrozyten mehr, was für eine gute Fixierung spricht.
Die Nervenentnahme erfolgte, auf Empfehlung von Schlote, in der beschriebenen Weise (persönliche Mitteilung W. Schlote, Tübingen 1981). Dadurch konnten sowohl der Nerv-

abschnitt am Applikationsort, als auch seine distalen und proximalen Anteile getrennt eingebettet und histologisch ausgewertet werden. Die Einbettung in Araldit^{R}, die Semidünnschnitt-Technik und die Färbung mit Toluidinblau sind die heute gebräuchliche Methode zur lichtmikroskopischen Beurteilung von peripheren Nerven. Auf diese Weise bleiben alle fraglichen Strukturen, wie z.B. Markscheiden, Schwann'sche Zellen, Phagozyten und Perineurium bestens erhalten und stellen sich in gutem Kontrast dar.
Die Aufbereitung der Nerven zur histologischen Untersuchung erlaubte uns somit eine Beurteilung des Gewebes an drei Stellen des Präparates und ließ damit auch eine Beobachtung der Schädigung in ihrer räumlichen Ausdehnung zu. Die Einbettung in Kunststoff ermöglicht darüberhinaus eine elektronenmikroskopische Aufarbeitung des Materials, was weiteren Arbeiten überlassen bleibt.

4.6. Diskussion der Ergebnisse

Da bisher noch keine Untersuchungen über die Neuro-Toxizität von Wurzelkanalfüllmaterialien vorliegen, haben wir keinen Vergleich mit anderen Autoren. Die Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der Toxizität auf andere Gewebe sind mit unseren Ergebnissen nur bedingt vergleichbar. Die zitierten Literaturstellen werden deshalb nur summarisch mit unseren Ergebnissen verglichen.
Zur Darstellung der Toxizität der applizierten Materialien wurde der Versuch einer Klassifizierung durchgeführt, wobei die beschriebene Systematik durch weitere Untersuchungsergebnisse verändert werden kann. Die Klassifizierung orientiert sich an den histologisch faßbaren Schädigungen am Nerven und versucht diese qualitativ und quantitativ zu erfassen.
Bei dem von Schroeder entwickelten Wurzelkanalfüllmaterial AH 26 wurden nach dem beschriebenen Schema Schädigungen aller Schweregrade beobachtet. Die Schäden traten bereits

nach einer Einwirkdauer von drei Stunden auf und ließen leichte Gewebsveränderungen erkennen. Die stärksten Schädigungen traten nach drei Tagen auf, während die histologisch faßbaren Veränderungen nach sieben und 14 Tagen sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht als mittelschwer imponierten.
Als erstes Anzeichen einer Regeneration könnte nach 14 Tagen das Auftreten von kleinen mit dünnen Myelinscheiden versehenen Nervenfasern bewertet werden, die sich in einem kleinen Randbezirk der geschädigten Stelle darstellten.
Nach 61 Tagen fanden wir einen fast vollständig intakten Nerv, der nur noch ganz diskrete Hinweise in Form von kleineren Nervenfasern auf eine früher vorhandene Schädigung bot.
Die von den anderen Autoren erhobenen Befunde über die Gewebeverträglichkeit von AH 26 entsprechen somit den unsrigen. (8, 11, 16, 17, 19, 20, 23, 24, 31, 33.)
Spangberg (33) beschreibt eine starke wachstumsinhibitorische Wirkung von AH 26 auf HeLa-Zellen, bei einer Versuchsdauer von einem und zehn Tagen. Ähnliche Ergebnisse werden über die Wirkung von AH 26 auf Fibroblastenkulturen berichtet (20, 24).
Nach Schmalz (30) zeigt AH 26 eine große hämolytische Aktivität, die jedoch mit der Alterungszeit des Materials nachläßt.
Untersuchungen (11, 16, 23), die sich mit der Reaktion von AH 26 auf Weich- und Knochengewebe befaßten, ergaben, daß bei kurzer Liegedauer des Werkstoffs milde bis mittlere Gewebsreaktionen auftraten, die bei längerem Verbleiben des Implantats geringer wurden und nach längstens sechs Monaten histologisch nicht mehr nachweisbar waren.
Auch die röntgenologisch und bioptisch, an mit AH 26 behandelten Patienten, gewonnenen Befunde ergaben bereits nach drei Monaten keine klinischen und histologischen Hinweise auf eine persistierende Entzündung des umgebenden Gewebes (8, 19, 31).

Das von uns verwendete Material wurde nach Herstellerangabe im Verhältnis 1:1 angerührt, so daß die aufgetretenen Schädigungen nicht durch einen zu hohen Pulveranteil der Paste erklärt werden könnten (24).
Sehr viel wahrscheinlicher ist jedoch die Annahme, daß die entzündlichen Reaktionen durch das von der AH 26 Paste abgegebene Formaldehyd bedingt sind (24). AH 26 erwies sich toxischer als Amalgam, etwa gleich toxisch wie Asphaline A und Cresytin W aber weniger toxisch als Calxyl.

Bei Asphaline A ergaben sich schwere Schädigungen vor allem nach 3 und 14 Tagen. In der Frühphase nach 3 Stunden stellten wir leichte Schäden fest, die sich in einer reduzierten Anfärbbarkeit einzelner Nervenfasergruppen sowie in einem kleinen randständigen kolliquationsnekrotischen Bezirk manifestierten. Die Ergebnisse, die wir nach sieben Tagen erhielten, wichen von den nach drei und sieben Tagen signifikant ab, so daß angenommen werden muß, daß zwischen Material und Nerv kein ausreichender Kontakt bestand. In der Spätphase nach 61 Tagen fanden wir Anzeichen der Regeneration, die zum Teil durch Nervenfasern mit verdickten Myelinscheiden und durch kleine dünnwandige Nervenfasern imponierten.

Asphaline A stellt pharmakologisch ein Gemisch aus Thymol, Paraform, Kampfer und Zinkoxid dar, wobei Zinkoxid mit 22% den größten Anteil der verwendeten Substanzen stellt. Versuche, die Beagrie (2) an Ratten mit Zinkoxid anstellte, zeigten bei subcutaner Implantation nach zwei und sieben Tagen schwere bis mittelschwere, nach 16 und 32 Tagen leichte entzündliche Veränderungen am Implantationsort. Andere Untersuchungen mit Zinkoxid als Reinsubstanz, oder mit ZnOE brachten ähnliche Ergebnisse (21, 34). Auffällig ist auch bei Asphaline wie schon bei AH 26, daß nach 61 Tagen bei beiden untersuchten Tieren nur noch geringe histologisch faßbare Veränderungen vorhanden waren.

Calxyl, ein Präparat das zu 93 % aus Calciumhydroxid und zu 7 % aus Strontiumcarbonat in Blutsalzlösung besteht, zeigte von allen getesteten Substanzen auch noch nach 61 Tagen mittelschwere Veränderungen. Allerdings gehört es nach unseren Ergebnissen nicht zu den Medikamenten, die bereits nach drei Stunden zu histologisch faßbaren Veränderungen führen. Seine gewebsschädigende Wirkung konnten wir zum ersten Mal bei unseren Dreitagesversuchen feststellen, bei denen wir in einem umschriebenen, ödematös verquollenen Bezirk Nervenfaseruntergänge neben großen dilatierten mit dicken Myelinscheiden versehene Nervenfasern fanden. Nach 7, 14, 61 Tagen konnten in den untersuchten Querschnitten nur vereinzelt intakte Nervenfaserstrukturen ausgemacht werden, so daß man durchaus von fast völlig untergegangenen Nervenstrukturen sprechen kann.
Die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse über die Toxizität von Calxyl auf Zellkulturen (33), bei Direktimplantation in Rattenmolaren (28, 32) und im Hämolysetest (30), konnten durch unsere Versuche am N. alveolaris inferior der Ratte bestätigt werden. Die von Maizumi und Sauerwein gemachten Beobachtungen wichen jedoch von unseren Befunden ab (20).

Cresytin W, das nach unseren Feststellungen in seiner gewebetoxischen Wirkung etwa dem Asphaline A vergleichbar ist, bewirkte nach 3, 7, 14 Tagen mittelschwere bis schwere Schädidungen mit Teilregenerationen von Nervenfaszikeln. Auffällig war bei diesen Versuchsintervallen auch die starke Zwischenzellsubstanzvermehrung mit dichter Infiltration von mehrkernigen Riesenzellen.
Powell (27), der Cresytin W in sehr geringer Dosis Ratten implantierte, beschreibt die nach 3, 14 und 30 Tagen vorherrschenden Reaktionen als mild, die nach 7 Tagen jedoch als sehr schwer. Cresytin W zeigt auf Zellkulturen keine Toxizität (35), in seiner hämolytischen Aktivität ist es mit AH 26 vergleichbar (30).

Unsere Befunde entsprechen also nur zum Teil den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen, wenngleich eine milde Gewebsreaktion von allen Autoren beschrieben wird (13, 29).

Das von uns verwendete Silber-Amalgam erwies sich als das Material mit der geringsten Toxizität. Nach drei Stunden konnten wir keine pathologischen Veränderungen finden. Nach 3, 7, 14, 61 Tagen waren die vorgefundenen Reaktionen eher mild als mittelschwer. Das histologische Bild war geprägt von Nervenfasern unterschiedlicher Größe, die teils als reaktive Schrumpfung, teils als leicht ödematös gequollen gedeutet wurden. In der mäßiggradig vermehrten Zwischenzellsubstanz fanden wir nur wenig Makrophagen. Die einzig schwere Schädigung sahen wir nach drei Tagen bei einem Präparat, das wir distal der Aufbringungsstelle entnahmen.
Untersuchungen, die mit Silber-Amalgam an Zellkulturen (14, 15, 33), an Ratten (9, 11), an Hunden (1) und an Zähnen jugendlicher Versuchspersonen durchgeführt wurden (4), zeitigten ähnliche Resultate.
Übereinstimmung herrscht also insoweit, als es sich bei Amalgam durchaus um einen zahnärztlichen Werkstoff handelt, der entzündliche Veränderungen des umgebenden Gewebes hervorrufen kann. Zwei Fälle, die Bergenholtz (3) mitteilte, bei denen multiple Polypenhyperplasien der Mundschleimhaut nach Entfernung der Amalgam-Füllung verschwanden, unterstreichen dies.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund unserer Klassifizierung über die Toxizität der untersuchten Materialien folgende Aussage machen: Die geringste Toxizität zeigte Amalgam, mäßig bis mittelstark toxisch erwies sich AH 26, Asphaline A und Cresytin W sind in ihrer Toxizität etwa vergleichbar und können als mittelstark bis stark toxisch angesehen werden.

Massivere Schädigungen als die oben genannten Materialien verursachte Calxyl, das, ausgenommen die Versuchsdauer von drei Stunden, durchgehend starke bis mittelstarke Veränderungen bewirkte.
Für regenerative Vorgänge gibt es für AH 26 nach 14 und 61 Tagen, für Asphaline A nach 61 Tagen, Anhaltspunkte. Die neuaussprossenden Nervenfasern können zu einer Funktionswiederherstellung führen, wenn sie vom proximalen Ende des Nerven das geschädigte Gebiet, das sich klinisch oft als Narbe darstellt, überwinden können. Über die Funktionswiederherstellung können wir in dieser Arbeit keine Aussage treffen. Auf Grund unserer Untersuchungen konnte geklärt werden, daß es distal der toxischen Schädigung am Nerven zu einer Degeneration der Nervenfasern mit Untergang der Myelinscheiden kommt. Zeichen dieser Degeneration und ihr Fortschreiten in die Peripherie wurden schon nach drei Tagen beobachtet. Über die Dynamik des Fortschreitens läßt sich erst nach weiterer elektronenmikroskopischer Auswertung des histologischen Materials genaueres aussagen.

Es ist zu bemerken, daß die meisten der untersuchten Wurzelkanalfüllmaterialien histologisch faßbare Schädigungen am Nerven hinterlassen. Auch für die von Dinkelacker (7) und Moser (22) untersuchten Medikamente ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Die Schäden waren für manche Präparate wie Cloroperka (7) und Amalgam relativ gering und traten bei den meisten nicht in den ersten drei Stunden auf. Für die Klinik ist zu folgern, daß bei Übertritt dieser Medikamente aus dem Wurzelkanal in den Kanal des Nervus alveolaris inferior genügend Zeit zur Entfernung des Materials bleibt, bevor der Nerv nachhaltig geschädigt wird. Über den Funktionszustand des Nerven in diesem Stadium kann jedoch im Rahmen dieser Untersuchung keine Aussage gemacht werden. Folgendes Vorgehen ist auf Grund unserer Arbeit in der Behandlung der oben geschilderten Fälle zu empfehlen. Materialien, die bereits in den ersten Stunden faßbare

Schädigungen verursachen, wie zum Beispiel AH 26 und Asphaline sind sofort notfallmäßig zu entfernen. Bei Materialien, die Schäden erst später verursachen, hat man Zeit zur Entfernung. Trotzdem wird empfohlen, so früh wie möglich operativ einzugreifen, da das Ausmaß der Schädigung auch von der Einwirkdauer abhängt. Dies gilt vor allem für Calxyl, Asphaline und die entsprechenden Präparate, die Moser (22) und Dinkelacker (7) beschrieben haben.

Therapie:
a) Die Entfernung des Materials
b) Die Neurolyse
c) Bei völlig zerstörtem Nerv das Nerventransplantat.

5. Zusammenfassung

Untersucht wurde in der vorliegenden Arbeit die direkte Neurotoxizität von AH 26, Asphaline A, Calxyl, Cresytin W und Amalgam auf den peripheren Nerven. Dazu wurde ein Tierversuch an der Ratte unternommen. Die Materialien wurden jeweils sieben Tieren am N. mandibularis appliziert. Nach unterschiedlicher Liegedauer, die zwischen drei Stunden und 61 Tagen lag, wurden die Tiere getötet und der Nerv histologisch aufgearbeitet. Die Auswertung ergab für alle verwendeten Substanzen histologisch fassbare Schädigungen am Nerven. Diese traten bei AH 26 und Asphaline A bereits nach den ersten Stunden auf. Die Schäden waren bei AH 26 mäßig, bei Asphaline A und Cresytin W mittelschwer bis schwer, bei Calxyl schwer, mit nahezu vollständigem Nervenuntergang. Amalgam bewirkte fast ausschließlich leichte Gewebsirritationen. Bei AH 26 ergaben sich Zeichen der Regeneration nach 14 und 61 Tagen, bei Asphaline A nach 61 Tagen. Das Ausmaß und der zeitliche Ablauf der Schädigung ergeben Hinweise auf das therapeutische Vorgehen bei Überstopfung der genannten Materialien in den Kanal des N. alveolaris inferior beim Menschen.

Literatur:

(1) APP,G.R.: Effect of silicate, amalgam and cast gold on the gingiva. - J. prosth. Dent. 11, 522 (1961)

(2) BEAGRIE,G.S., MAIN,J.H.P. and SMITH,D.C.: Inflammatory reaction evoked by zinc polyacrylate and zinc eugenate cements. - Brit. dent. J. 132, 351 (1972)

(3) BERGENHOLTZ,A.: Multiple polypous hyperplasias of the oral mucosa with regression after removal of amalgam fillings. - Acta odont. scand. 23, 111 (1965)

(4) BRÄNNSTRÖM,M.: Reaction of the pulp to amalgam fillings. - Odont. Revy 14, 244 (1963)

(5) CRÊPY,C., LEROUX,J.: Les atteintes du nerf dentaire inférieur au cours des traitements radiculaires. - Revue de Stomatologie 74, 555 (1973)

(6) DELAIRE,J., BILLET,J., LUMINEAU,J.-P., SCHMIDT,J.: Considération sur le refoulement dans le canal dentaire inférieur de substance obturatrice a propos de 18 observations. - Revue de Stomatologie 78, 323 (1977)

(7) DINKELACKER,ST.: Histologische Veränderungen am Nervus alveolaris der Ratte, unter dem Einfluß von Chloropercha, Ch-K-M, Guttapercha und Jodoformpaste. - Dissertation Tübingen (1983)

(8) EGLI,H.: Wurzelfüllmaterial AH 26. Röntgenologische Nachkontrollen über Erfolge und Mißerfolge. - Dtsch. zahnärztl. Z. 18, 407 (1963)

(9) FELDMAN,G. and NYBORG,H.: Tissue reaction to root filling materials. - Odont. Revy 13, 1 (1962)

(10) FORMAN,G.H. and ROOD,J.P.: Successful retieval of endodontic material from the inferior alveolar nerve. - J. Dent. 5, 47 (1977)

(11) FRIEND,L.A. and BROWNE,R.M.: Tissue reactions to some root filling materials implanted in the bone of rabbits. - Arch. oral Biol. 14, 629 (1969)

(12) GROSSMAN,L.I.: Parasthesia from N2 or N2 substitute. - Report of a case. - Oral Surg. 45, 114 (1978)

(13) JURECKO,K.R.: A comparison of 9-aminoacridine with other commonly used endodontic medications. - Oral Surg. 37, 621 (1974)

(14) KAWAHARA,H., NAKAMURA,M., JAMAGAMI,A. and NAKANISHI,T.: Cellular responses to dental amalgam in vitro. - J. dent. Res. 54, 394 (1975)

(15) KELLNER,G. und KERESZTESI,K.: Die Wirkung metallischer Wurzelfüllmaterialien auf Zellkulturen. - Dtsch. zahnärztl. Z. 20, 978 (1965)

(16) KLUCZKA,J. und ROZEIK,F.: Vergleichende Untersuchungen über die Gewebsverträglichkeit von AH 26, Diaket und Palavit im Tierexperiment. - Zahnärztl. Welt 63, 455 (1962)

(17) KNOLLE,G.: Verwendung von Epoxydharzen in der Zahnheilkunde und die Gewebeverträglichkeit von AH 26. - Dtsch. zahnärztl. Z. 14, 1520 (1959)

(18) LINDNER,G.: Irritation des Nervus mentalis nach Wurzelfüllung des linken, unteren zweiten Prämolaren. - Quintess. zahnärztl. Lit. 22, 29 (1971)

(19) MAEGLIN,B.: Über das Verhalten des Gewebes gegenüber einem Wurzelfüllmaterial auf der Basis eines Epoxydharzes. - Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 70, 212 (1960)

(20) MAIZUMI,H. und SAUERWEIN,E.: Die Wirkung verschiedener Vitalerhaltungs- und Wurzelfüllmittel auf Gewebekulturen. - Dtsch. zahnärztl. Z. 17, 1628 (1962)

(21) MJÖR,J.A., ERIKSEN,H.M., HAUGEN,E. and SKOGEDAL,O.: Biologic assessment of copper-containing amalgams. - Int. dent. J. 27, 333 (1977)

(22) MOSER,M.: Schädigung des Nervus mandibularis der Ratte durch Dontisolon, Endomethasone, Grossman-Zement, Ledermix und N2. - Dissertation Tübingen (1983)

(23) MURUZABAL,M. and ERAUSQUIN,J.: Response of periapical tissues in the rat molar to root canal fillings with diaket and AH 26. - Oral Surg. 21, 786 (1966)

(24) NOVAK,L., NEMECEK,ST. und PUZA,V.: Untersuchungen über die kurz- und langfristige Gewebsreaktion auf die Wurzelfüllpaste AH 26. - Dtsch. zahnärztl. Z. 21, 584 (1966)

(25) ORLAY,H.: Overfilling in root canal treatment. Two accidents with N2. - Brit. dent. J. 120, 376 (1966)

(26) PFEIFER,G. und LENTRODT,J.: Die forensische Bedeutung von chirurgischen Läsionen sensibler Nerven im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich. - Dtsch. zahnärztl. Z. 35, 202 (1980)

(27) POWEL,D.L., MARSHALL,F.J. and MELFI,R.C.: A histopathologic evaluation of tissue reactions to the minimum effective dosis of some endodontic drugs. - Oral. Surg. 36, 261 (1973)

(28) ROWE,A.H.: Reaction of the rat molar pulp to various materials. - Brit. dent. J. 122, 291 (1967)

(29) SCHILDER,H. and AMSTERDAM,M.: Inflammatory potential of root canal medicaments. - Oral. Surg. 12, 211 (1959)

(30) SCHMALZ,G.: Die Gewebeverträglichkeit zahnärztlicher Materialien. Habilitationsschrift Tübingen, Copythek, Thieme (1981)

(31) SCHROEDER,A.: Gewebeverträglichkeit des Wurzelfüllmittels AH 26. - Zahnärztl. Welt 66, 559 (1957)

(32) SELA,J. and ULMANSKY,M.: Reaction of normal and inflamed dental pulp to Calxyl and zinc oxide and eugenol in rats. - Oral Surg. 30, 425 (1970)

(33) SPANGBERG,L.: Biological effects of root canal filling materials. - II. Effect in vitro of watersoluble components of root canal filling material on HeLa cells. - Odont. Revy. 20, 133 (1969)

(34) TRUELOVE,E.L., MITCHELL,D.F. and PHILLIPS,R.W.: Biologic evaluation of a carboxylate cement. - J. dent. Res. 50, 166 (1971)

(35) VAN der WALL,H.L., DOWSON,J. and SHIPMAN,CH.: Antibacterial efficacy and cytotoxicity of three endodontic drugs. - Oral. Surg. 33, 230 (1972)

Zusammensetzung der untersuchten Wurzelkanalfüllmaterialien nach Herstellerangaben:

1. AH 26^{R}:

Hersteller: Firma De Trey

Zusammensetzung: 60% Bismutoxid
25% Hexamethylentetramin
10% metallisches Silber
5% Titandioxid
Flüssigkeit: Epoxybisphenol 100%

2. Asphaline A^{R}:

Hersteller: Firma Alfred Becht

Zusammensetzung: 11% Thymol
11% Paraform
11% Kampfer
22% Zinkoxid

3. Calxyl^{R}:

Hersteller: Firma Otto und Co.

Zusammensetzung: 93% Calciumhydroxid
Strontiumcarbonat in Blutsalzlösung

4. Cresytin W^{R}:

Hersteller: Firma Dr. Speier

Zusammensetzung: 15% Cassiaöl
61% Trikresol
70% Zinkoxid

5. Amalgam^{R}:

Hersteller: Firma Vivadent

Zusammensetzung: Silber-Kupfer-Kugeln
Degussa-Dental-Quecksilber
Mischverhältnis: Alloy:Hg = 1:1,2

Rezept der Einbettung:

1.) Waschpuffer (0,1 M Cacodylatpuffer (pH 7,4) mit 0,2 M Saccharose)

2.) 1% OsO_4 (aus 2% OsO-Stammlösung und 0,1 M Cacodylatpuffer ohne Saccharose im Verhältnis 1:1)

3.) Waschpuffer (s.o.)

4.) 50% Alkohol

5.) 70% Alkohol

6.) 96% Alkohol

7.) 100% Alkohol

8.) 100% Alkohol

9.) Propylenoxid

10.) Propylenoxid

11.) Propylenoxid + Araldit im Verhältnis 1:1

12.) Araldit (Reine Mischung)

13.) Araldit (In Formen gießen)

Lebenslauf

Ulrich Dobler

14.1.1951	in Stuttgart als drittes Kind der Eheleute Rosemarie und Dr. Wilhelm Dobler geboren
1957	Einschulung in die Freie Waldorfschule Stuttgart
1966	Wechsel auf das Max-Planck-Gymnasium Schorndorf
1971	Reifeprüfung am Max-Planck-Gymnasium Schorndorf
1971 - 1972	Ableistung des Wehrdienstes
WS 1972 / 1973	Aufnahme des Studiums der Rechtswissenschaft an der Universität Tübingen
WS 1977 / 1978	Studienfachwechsel Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Tübingen
1979	Ärztliche Vorprüfung
1980	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1982	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.10.1983	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung